

# L-乳酸メチルを用いた光学活性 メタクリル酸エステルの合成

渥 美 み は る

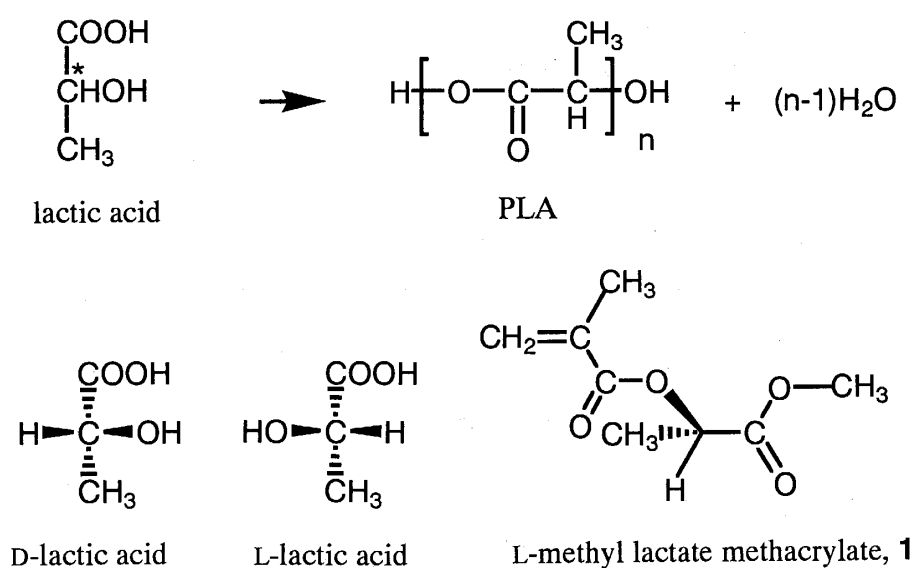
(Received November 26, 1999)

## I. 緒 言

近年の地球環境破壊と関連して、グリーンケミストリーが注目されている。グリーンケミストリーとは、地球環境への負荷が小さい化学である。その基本的な考え方のひとつに毒性の低い原料を使うことがある<sup>1)</sup>。セルロースやでんぷんなどの天然物やバイオマスは、毒性が低い原料の有力な候補である。特に食料になるものは人畜無害である。高分子化学においても、グリーンケミストリーの考え方が取り入れられるようになったきた。例えば、牛乳の蛋白質から作った繊維が実用化されている。

一方、ポリ乳酸 (PLA) が環境にやさしい材料として、注目されている<sup>2, 3)</sup>。PLA は、乳酸 (lactic acid) の脱水縮合によって得られるポリマーで、生分解性を有する。その分解生成物である乳酸はヨーグルトや動物の筋肉中に含まれており、無害であるため、PLA は医用材料に使われる<sup>3)</sup>。また、乳酸は不斉炭素原子 (その炭素原子に結合した原子あるいは原子団が全て異なる) を 1 つ持ち (構造式の \* 印)、光学異性体すなわち D-乳酸と L-乳酸とが存在する。発酵によって得られる乳酸はラセミ体 (D-乳酸と L-乳酸の等量混合物) であり、L-乳酸は、グルコースから合成できる。

D-乳酸と L-乳酸とは互いに対掌体の関係 (右手と左手の関係) にあり、いずれも光学活性である。対掌体は互いに鏡像の関係にあるため、鏡像異性体ともいう。1 対の対掌体の



物理的、化学的性質は同じであるが、一般的に生理的性質が異なる。そのため光学活性体は、様々な分野で重要視されている<sup>4)</sup>。以上の観点から、本研究では光学活性の L-乳酸に着目し、L-乳酸誘導体を側鎖にもつメタクリレート型ポリマーを合成する。具体的には、乳酸エステルである L-乳酸メチル (L-methyl lactate) とメタクリル酸 (methacrylic acid) またはその誘導体との反応によってメタクリレート型モノマーを合成し、その重合によってポリマーを得る。乳酸メチルは化粧品などに使われている。また、メタクリレート型ポリマーには、ドラッグデリバリーシステム (DDS) に使われているものもある<sup>5)</sup>。

本論文では、高分子の原料であるモノマー (L-methyl lactate methacrylate, **1**) の合成を試みた結果について報告する。

## II. 実 験

### 1. 試薬の精製

メタクリル酸は市販一級品を減圧蒸留した (b.p. 83°C/30 mmHg)。乳酸メチルは市販特級品を減圧蒸留した (b.p. 67°C/45 mmHg)。テトラヒドロフラン (THF) は市販特級品を金属ナトリウムで脱水して蒸留した。その他の試薬は市販特級品をそのまま使用した。

### 2. 機器分析

赤外吸収スペクトル (IR スペクトル) は島津製作所 IR-430 を用い、5000  $\text{cm}^{-1}$  から 330  $\text{cm}^{-1}$  の波数において測定した。固体は KBr 錠剤法で、液体は液膜法で測定した。

核磁気共鳴スペクトル ( $^1\text{H}$ -NMR スペクトル) は JEOL 製, JNM (270 MHz) を用いて、重水素化クロロホルム ( $\text{CDCl}_3$ ) 中で測定した。内部標準としてテトラメチルシラン (TMS, 0 ppm) を使用した。化学シフトの計算値は、Cambridge Soft 社製の Chem NMR で求めた。

### 3. メタクリル酸エステルの合成

#### 3.1 メタクリル酸と乳酸メチルとの反応

方法 1 (表 1 の実験番号 1)

200 ml ナス型フラスコに乳酸メチル 5.77 g (55 mmol), メタクリル酸 4.30 g (50 mmol), および 4-(ジメチルアミノ)ピリジン (DMAP) 0.5 g (4 mmol) を入れ、ジクロロメタン ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 50 ml を加えて攪拌した。この溶液を氷浴で冷やし、ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC) 11.4 g (55 mmol) をゆっくり加えた。空気中の湿気の混入を防ぐために、フラスコの口にジョイントで塩化カルシウム管をつないだ。氷浴を除いて室温で 22 時間攪拌した後、析出した固体をガラスフィルターで除いた。この溶液を 0.5 規定の塩酸 50 ml で 2 回、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 25 ml で 2 回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。

方法 2 (表 1 の実験番号 2)

200 ml ナス型フラスコに乳酸メチル 5.77 g (55 mmol), および DMAP 0.5 g (4 mmol) を入れ、トリエチルアミン 2.6 ml と THF 50 ml を加えて攪拌した。この溶液を氷浴で冷やし、メタクリル酸 4.30 g (50 mmol), DCC 11.4 g (55 mmol), THF を混合したものを

ゆっくり加えた。方法1と同様に反応容器に塩化カルシウム管をとりつけた。氷浴を除いて室温で44時間攪拌した後、0.5規定の塩酸100 mlを加え、固体をガラスフィルターで除いた。この溶液にジエチルエーテル200 mlを加え、飽和炭酸水素カリウム水溶液50 mlで2回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮し、液体を含んだ固体状の生成物を得た。さらに減圧蒸留により、混合物から1を液体として分離した。収量2.59 g, 収率30%。

### 3.2 メタクリル酸クロリドと乳酸メチルとの反応

滴下ろうと、玉入冷却管、温度計をとりつけた200 ml三口フラスコ(図1)に乳酸メチル5.45 g (52 mmol), ピリジン7.5 ml, THF 20 mlを入れ、氷浴で冷やして攪拌した。その溶液にメタクリル酸クロリド5.47 g (52 mmol)をTHF 20 mlに溶かしたものを溶液の温度が10度以上にならないようにゆっくり滴下した。氷浴を除き、油浴で加熱

し、3.5時間還流した。反応混合物を室温まで冷却し、ジエチルエーテル70 mlと少量のヒドロキノンを加えて1時間攪拌した後、攪拌を止めてエーテル不溶物が沈殿するまで静置した。不溶物をデカンテーションで除き、溶液を濃縮して1を得た。収量4.13 g, 収率46%。

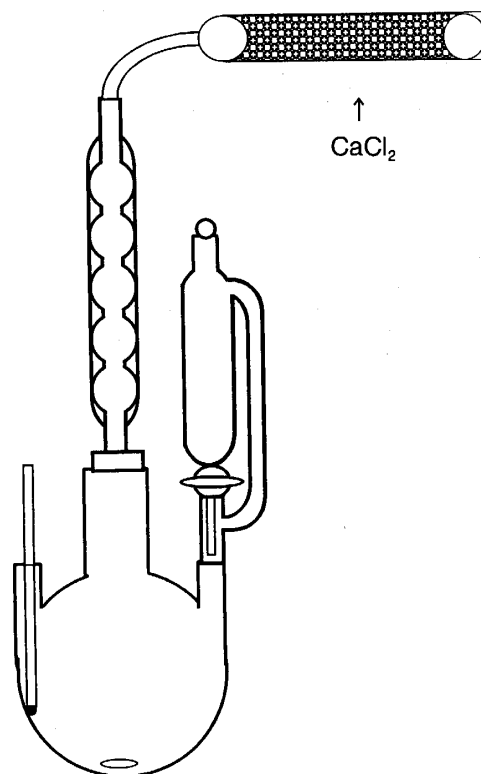


Fig. 1. Apparatus for the reaction of L-methyl lactate and methacryloyl chloride.

## III. 結果と考察

### メタクリル酸と乳酸メチルとの反応

カルボン酸とアルコールとを混合し、強酸を加えて加熱すると、縮合反応が起ってエステルが生成する(1式)。しかし、カルボン酸とアルコールの少なくとも一方が二重結合やエステルなどの酸と反応しやすい官能基を持つ場合、エステル化と並行して重合やエステル交換反応などが起り、生成物は複雑な混合物になる。メタクリル酸は二重結合を、乳酸メチルはエステル基をもっており、いずれも酸存在下でのエステル化反応において副反応が起りやすい。



最近、エステル化の試薬(縮合試薬)の開発が進み、反応性の高い官能基をもつカルボン酸やアルコールでもエステル化が可能になった。例えばDCC<sup>6)</sup>は、アミドやエステルの合成に使われる縮合試薬で、その長所は室温で反応し、複雑な副反応が起りにくいことである。そこで今回はDCCを縮合試薬に用いてメタクリル酸と乳酸メチルとの反応を行っ

た。DCC を用いたエステル化においては、(2) および (3) 式に示した反応機構で反応が進行すると予想される。最初にカルボン酸と DCC とが反応して **2** が生成し、続いて **2** と乳酸メチルとが反応して、**1** とジシクロヘキシル尿素が生成する。

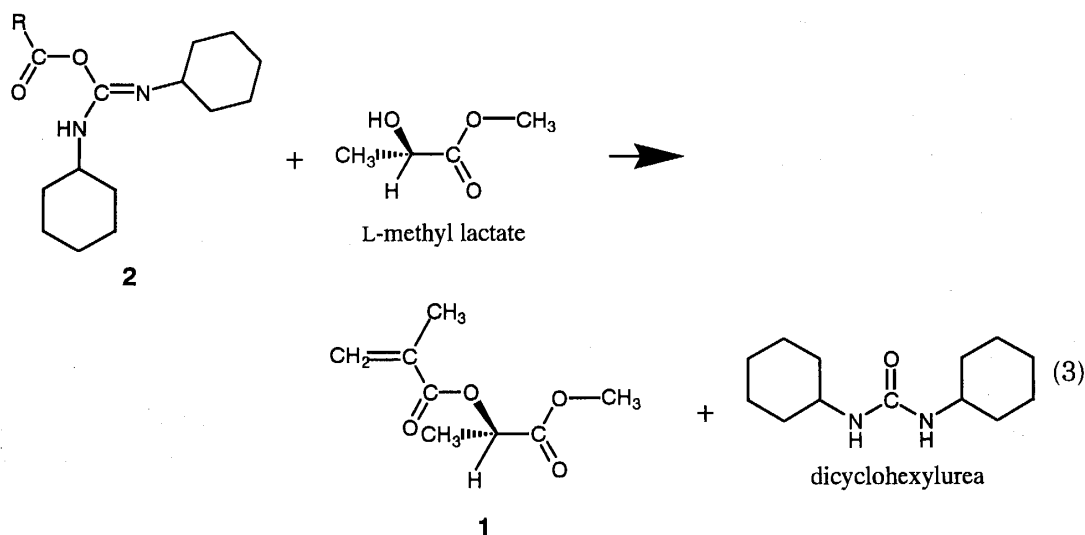
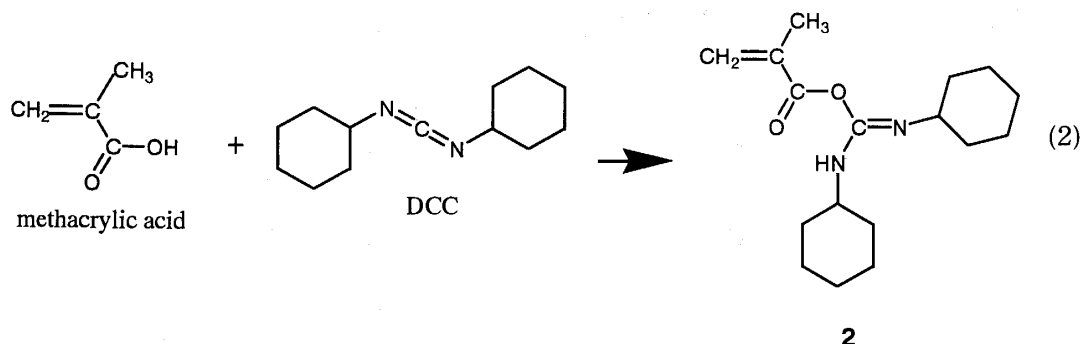
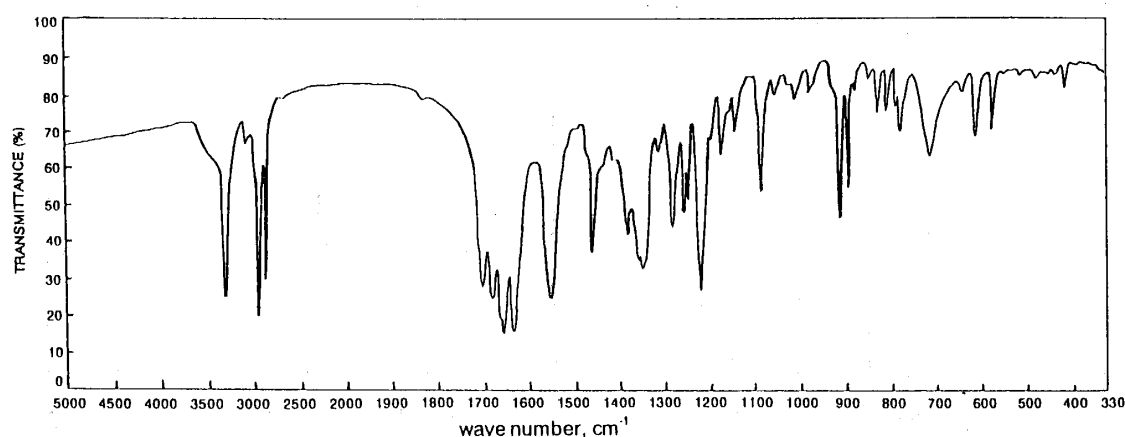
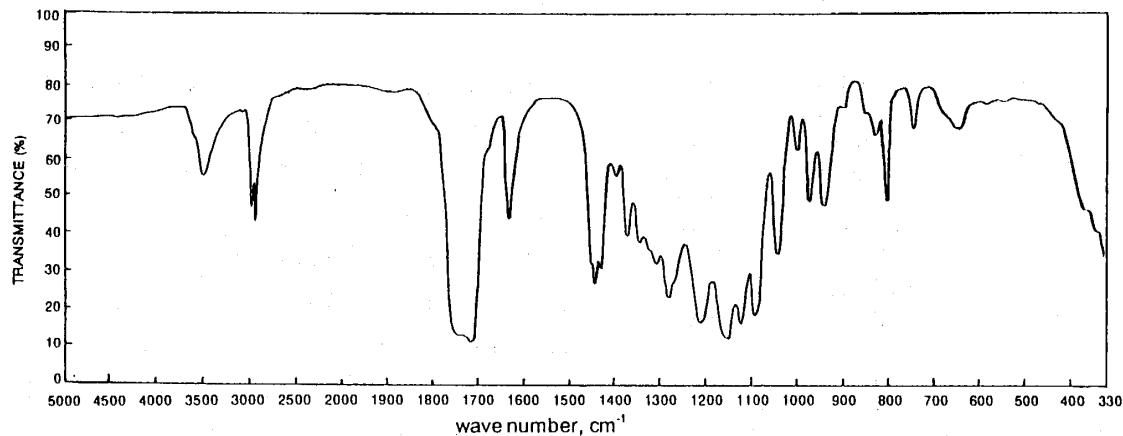


表 1 に反応を試みた結果を示した。いずれの条件でも、主生成物は固体で、それらの IR スペクトルにおいて  $3300\text{ cm}^{-1}$  に NH 基に由来する吸収が現われていた (図 2)。また、その IR には、エステル ( $-\text{O}(\text{C}=\text{O})-$ ) のカルボニル基 ( $\text{C}=\text{O}$ ) に由来する吸収 ( $1700\sim 1750\text{ cm}^{-1}$ ) が現われておらず、 $1600\sim 1700\text{ cm}^{-1}$  にアミドと尿素 ( $\text{NH}-(\text{C}=\text{O})-$ ) のカルボニル基の吸収が炭素-炭素二重結合 ( $\text{C}=\text{C}$ ) の吸収とともに現われていた。このことから、得られた主生成物は、N-アシル尿素 (3) であると考えられる。

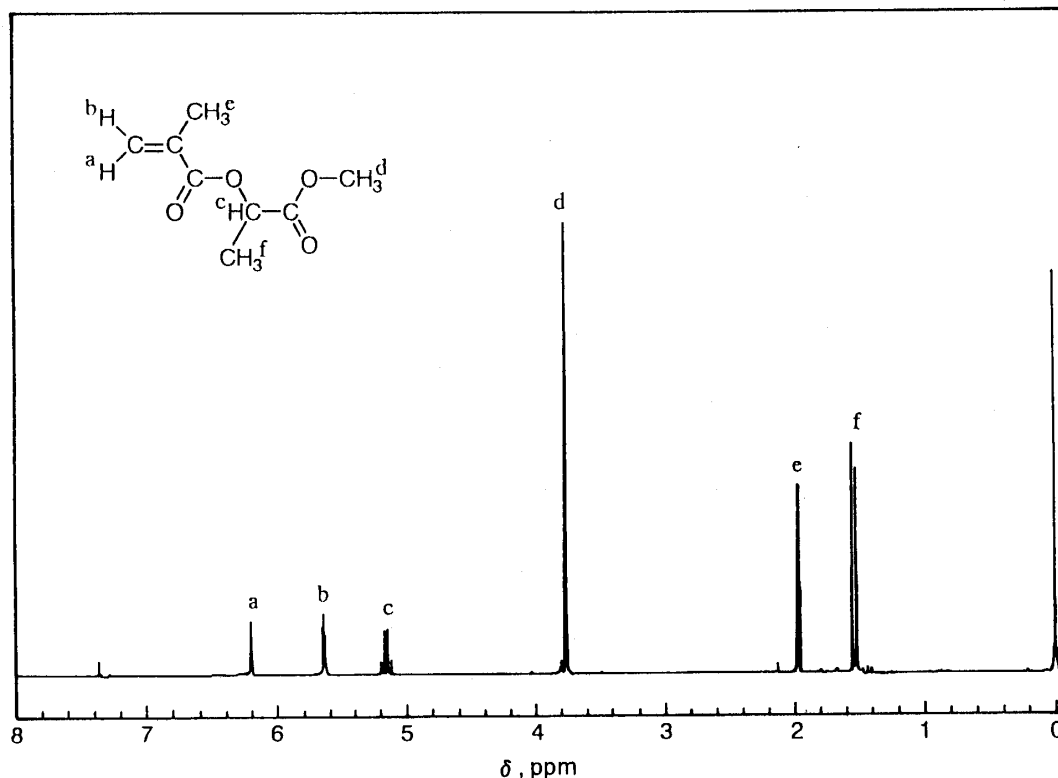
実験番号 2 の生成物には比較的高沸点の液体も含まれていた。その液体の IR スペクトルおよび  $^1\text{H}$ -NMR スペクトルを図 3 および 4 に示す。IR スペクトルにおいては、 $1750\text{ cm}^{-1}$  付近のエステルカルボニル基 ( $\text{C}=\text{O}$ ) に由来する吸収の先端が割れており、エステルカルボニル基が二種類あることを示している。表 2 に  $^1\text{H}$ -NMR スペクトルの化学シフトの測定値と Chem NMR によって求めた計算値を示す。Chem NMR は有機化合物の構造に基づいて  $^1\text{H}$ - および  $^{13}\text{C}$ -NMR スペクトルの化学シフトを計算するソフトである。 $^1\text{H}$ -NMR については、メタン ( $\text{CH}_4$ ) などの炭化水素の値を基準にして、水素原子 (H) が他の原

Table 1. Synthesis of **1** by reaction of methyl lactate and methacrylic acid with DCC.

Expt. No.	LAMe g (mmol)	MA g (mmol)	DCC g (mmol)	DMAP g (mmol)	Solvent ml	Time <sup>a</sup> hr	Yield %
1	5.77 (55.4)	4.30 (55.0)	11.36 (55.1)	0.50 (4.1)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 50	22	N.A.
2	5.77 (55.4)	4.30 (55.0)	11.36 (55.1)	0.50 (4.1)	THF, 70	44	27.4

<sup>a</sup> Room temperature.Fig. 2. IR spectrum of **3** (KBr disk).Fig. 3. IR spectrum of **1** (liquid film).

子または原子団に置き換わった場合の値との差をもとにして計算する。表2の結果は、測定値と計算値とがよく一致していることを示している。ピークの強度比は、水素原子の数に対応している（表2の1Hは、相対的に水素原子1個分の強度であることを示す）。また、cのピークが4本に、fのピークが2本に分裂しているのは、スピンスピンカップリングによるものである。スピンスピンカップリングとは、隣接した炭素原子のそれぞれに水素原子が結合している場合に起こり、隣の炭素原子に結合した水素原子の数+1本にピークが分裂する。隣の炭素原子に結合した水素原子の数は、cの場合は3個、fの場合は1個である。実際にcは、 $3+1=4$ 本、fは $1+1=2$ 本に分裂している。このようなピーク

Fig. 4.  $^1\text{H}$ -NMR spectrum of **1** (solvent,  $\text{CDCl}_3$ ; reference, TMS).Table 2.  $^1\text{H}$ -NMR data for **1**.

Assignment	$\delta$ , ppm observed <sup>a</sup>	$\delta$ , ppm calculated <sup>b</sup>
a	6.20(1H)	6.15
b	5.63(1H)	5.58
c	5.15(1H)	4.97
d	3.75(3H)	3.67
e	1.97(3H)	1.93
f	1.54(3H)	1.57

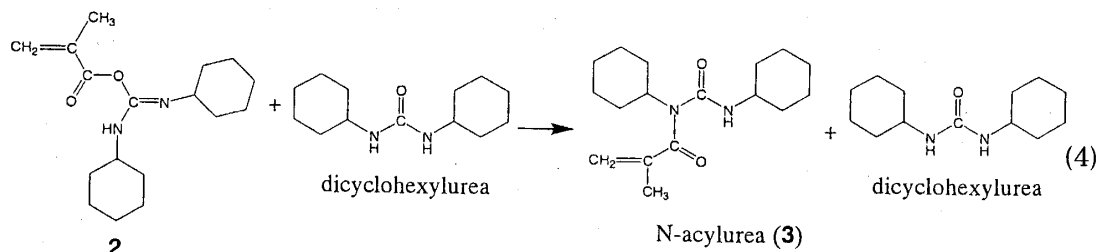
<sup>a</sup> Measured in  $\text{CDCl}_3$  at 270 MHz (reference, TMS).<sup>b</sup> By Chem NMR.

の分裂は、有機化合物の構造に関する有力な情報である。これらの分析結果から、**1**が生成したことが確認できた。しかし、その収率は低かった(約30%)。

DCCを縮合試薬に用いたエステル化においては、反応する水酸基の反応性が低い場合は、(4)式に示したような反応が起こり、*N*-アシル尿素が副生する。乳酸メチルの水酸基が結合した炭素原子には電子吸引性基であるカルボニル基が結合しているため、その水酸基の塩基性は通常のアルコールと比べて低く、反応性も低いと考えられる。したがって、(4)

式に示したように、反応の初期に生成したジシクロヘキシル尿素と**2**との反応が優先的に起こり、さらにその反応によって生成したジシクロヘキシル尿素がメタクリル酸と反応して、*N*-アシル尿素が順次生成したと思われる。

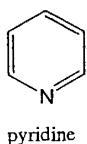
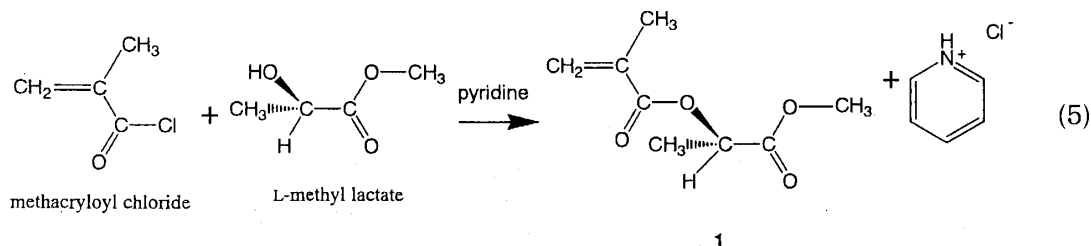
通常のアルコールを用いたエステル化では、アルコールを大過剰に用いることによって反応性を補うことができるが(反応性が低くても、試薬の量が多ければ、反応する確率は高くなる)、乳酸メチルは通常のアルコールと比べて高価であるため、大過剰用いることは現実的ではない。一方、*N,N*-ジメチルアミノピリジン塩酸塩(DMAP HCl)を添加すること



により、*N*-アシル尿素を副生を抑えることができるという報告がある<sup>7)</sup>。しかし、DMAP HCl は市販されておらず、その合成において塩化水素ガスを使用する必要がある。塩化水素ガスは、刺激性が強く、取り扱いが難しい。そこで、別の方法を検討することにした。

### メタクリル酸クロリドを用いる方法

酸塩化物もエステル化の試薬として有用であり、ピリジンなどのアミン存在下でアルコールと反応させると、高収率でエステルが得られる<sup>8-11)</sup>。メタクリル酸の塩化物であるメタクリル酸クロリド (methacryloyl chloride) は、メタクリル酸と塩化チオニルとの反応で合成できるが、市販品を購入することもできる。



メタクリル酸クロリドと乳酸メチルとの反応は、(5)式にしたがって進行すると考えられる。反応を行った結果を表3に示す。実験番号3では、メタクリル酸クロリドの THF 溶液にピリジンを混合してから乳酸メチルの THF 溶液に滴下したが、これらの試薬が錯体を形成して滴下ろうとの中で固体が析出したため、かなりの割合で、試薬が滴下ろうとに残り、反応に使用できなかった。そのために収率が低下したと思われる。実験番号4および5では、乳酸メチルとピリジンをあらかじめ混合しておいて、そこへメタクリル酸クロリドの THF 溶液を滴下した。実験番号4では、メタクリル酸クロリドとピリジンとの錯体が THF に溶けにくく、乳酸メチルには容易に溶けることを考慮して、反応系を均一にするために THF の量を少なくした。しかし、実際には反応系は不均一系で、攪拌が困難であった。また、試薬の濃度が高かったため、重合反応が起こり、目的物は殆ど得られなかった。そこで、実験番号5では、溶媒である THF を多く、反応時間を短くした。反応系は不均一系であったが、溶媒が十分あったために不溶物が拡散して攪拌は容易であった。収率は多少は向上したが、乳酸メチルの一部は未反応のまま回収された。したがって、反応時間を長くするか、均一系で反応ができるように溶媒を選択する必要がある。通常、試薬 (の一部) が溶媒に溶けない不均一系の反応では、均一系の反応と比べて反

Table 3. Synthesis of **1** by reaction of methyl lactate and methacryloyl chloride.

Expt. No.	LAMe g (mmol)	MACl g (mmol)	Pyridine ml	Solvent ml	Time <sup>a</sup> hr	Yield %
3	5.45 (52.3)	5.47 (52.3)	10	THF, 10	16	17.0
4	5.45 (52.3)	5.47 (52.3)	5	THF, 5	16	trace
5	5.45 (52.3)	5.47 (52.3)	7.5	THF, 45	4.5	45.9

<sup>a</sup> Reflux.

応速度は低くなる。反応が遅ければ反応時間を長くする必要があるが、反応に用いる試薬あるいは生成物に重合性のある場合、反応時間が長すぎると、重合が起こって収率が低下する。したがって、この反応では、反応系が均一系になるような条件を選ぶことが望ましい。その方法としては、メタクリル酸クロリドとピリジンとの錯体の溶解性が高い溶媒を選ぶこと、あるいは使用するアミンをピリジンから他のもの（例えばトリエチルアミンなど）に替えて、錯体の溶解性を高くすることが考えられる。他の合成法を検討する余地もある。メタクリル酸クロリドは、刺激性が強いため、刺激性の低いメタクリル酸を試薬として使用の方が望ましい。また、縮合試薬や触媒の選択の余地も十分にある。収率を向上させることと、より安全な方法で合成することが今後の課題である。

## 謝 辞

核磁気共鳴スペクトルを測定していただいた工学院大学の橋本和彦教授に深く感謝します。

## References

- 1) P. T. Anastas, J. C. Warner 著, 渡辺 正, 北島昌夫 訳「グリーンケミストリー」丸善, (1999).
- 2) 味岡正伸, 繊維と工業, **52**, 232-236 (1996).
- 3) 筏 義人「ポリ乳酸」, 高分子刊行会, (1997).
- 4) 橋田 充「ドラッグデリバリーシステム」, 化学同人, (1995).
- 5) 季刊化学総説, No. 6, (1989).
- 6) B. Neises and W. Steglich, *Org. Synth.*, **63**, 183 (1985).
- 7) E. P. Boden and G. E. Keck, *J. Org. Chem.*, **50**, 2394.
- 8) E. J. Corey and J. W. Suggs, *J. Org. Chem.*, **38**, 3223 (1973).
- 9) C. Raha, *Org. Synth.*, **IV**, 263 (1963).
- 10) B. Iselin, W. Rittel, P. Socher, and R. Schwyzer, *Helv. Chim. Acta*, **40**, 373 (1957).
- 11) M. S. Newman and L. K. Lala, *Tetrahedron Lett.*, **1967**, 3267.



## Synthesis of an Optically Active Methacrylate by Using L-methyl Lactate

Miharu ATSUMI

### Synopsis

The purpose of this study is the synthesis of new polymers by using reagents made from natural products. This paper describes the synthesis of a monomer from L-methyl lactate (L-MLA), which is commercially available, and methacrylic acid (MA) or its derivative.

At first, the condensation reaction of L-MLA and MA with dicyclohexylcarbodiimide (DCC) (solvent: tetrahydrofuran (THF); room temperature) was carried out in order to synthesize an optically active methacrylate, L-methyl lactate methacrylate (L-MLAM). The structure of L-MLAM obtained by this reaction was confirmed by IR and  $^1\text{H}$ -NMR spectroscopy. The yield of L-MLAM was low (30%), however, because a *N*-acylurea was also formed in the reaction. This *N*-acylurea might be formed by the condensation of MA and dicyclohexylurea (DCC was converted into dicyclohexylurea in the reaction). The formation of the *N*-acylurea can be explained by the lower reactivity of the OH group of L-MLA than that of the NH group of dicyclohexylurea.

The reaction of L-MLA and methacryloyl chloride (MCl) in the presence of pyridine in THF also gave L-MLAM, but in a somewhat higher yield (46%). The reaction system was heterogeneous because of the low solubility of the complex of pyridine and MCl in THF, and the reaction rate was quite low. The yield may be improved under homogeneous-reaction conditions. There is thus some room for improvement in this method.